

GESTION PÉRI-OPÉRATOIRE D'UN PATIENT AVEC UN OU DES STENTS

Vincent Piriou, Pierre Albaladejo

Service d'anesthésie réanimation, Centre Hospitalier Lyon Sud,
165 chemin du grand revoyet, 69495 Pierre Bénite Cedex. E-mail : vincent.piriou@chu-lyon.fr

INTRODUCTION

Les endoprothèses coronaires (stents intracoronaires) ont fait leur apparition au début des années 1990 ; ils ont contribué à l'amélioration de la prise en charge médicale des patients porteurs d'une coronaropathie. Le phénomène de resténose lié à l'hyperplasie néo-intimale a conduit au développement d'une nouvelle classe de prothèse endocoronaire, les stents pharmaco-actifs ou stents coatés, ou stents à élution de médicaments, qui délivrent une substance pharmaceutique qui ralentit l'hyperplasie néo-intimale et donc prévient la resténose. Ces stents pharmaco-actifs nécessitent un double traitement antiplaquettaire pendant 6 mois à un an, voire plus, afin de prévenir la thrombose de stent.

De plus en plus de patients porteurs de stents se présentent à la consultation d'anesthésie, et la gestion des antiplaquettaires pose alors un véritable problème aux anesthésistes-réanimateurs qui, dans le contexte inflammatoire péri-opératoire, expose les patients à un double risque : risque de thrombose de stent si les antiplaquettaires sont arrêtés, et risque hémorragique s'ils sont poursuivis.

1. HISTORIQUE DES STENTS

Dans le cadre de la pathologie coronarienne, l'angioplastie coronaire transluminale percutanée peut être considérée comme un mode de revascularisation efficace chez des patients porteurs d'une ischémie authentifiée. Dans l'angor stable, l'angioplastie pourrait permettre une diminution de la mortalité et de la morbidité par rapport au traitement médical [1] bien que ceci soit remis en question par une étude récente en ce qui concerne l'angioplastie avec pose de stent. En effet, chez 2287 patients ayant une coronaropathie stable, l'angioplastie coronaire avec mise en place d'un stent n'a pas montré de bénéfices par rapport à un traitement médical optimisé [2]. Cette étude montre que des plaques stables, qui peuvent être responsables d'une symptomatologie angineuse et

qui sont détectées par coronarographie ne sont pas forcément responsables d'un syndrome coronarien aigu.

Une des principales faiblesses de l'angioplastie simple par ballonnet est le taux de resténose au niveau du ou des sites dilatés. En effet, la réaction inflammatoire locale induite par l'angioplastie favorise la cicatrisation exubérante avec prolifération néo-intimale qui aboutit dans environ 30 % des cas à une resténose dans les trois à 6 mois suivant l'angioplastie.

Le déploiement d'une endoprothèse coronaire a été envisagé dès le milieu des années 1980 [3] pour traiter les complications immédiates de l'angioplastie, à savoir le mauvais résultat immédiat ou la dissection intimale de l'artère par l'inflation du ballon. Malheureusement, le taux élevé de thromboses aiguës (différentes de la resténose progressive) de ces endoprothèses ne faisait alors pas de cette technique une alternative séduisante. Ce n'est qu'avec l'avènement de la gestion optimisée des antiagrégants plaquettaires - association d'aspirine et de ticlopidine (Ticlid®) initialement, puis d'aspirine et de clopidogrel (Plavix®) - par la suite [4] que le taux de complications par thrombose aiguë intra-stent est passé en dessous du niveau de 1 % [5]. En 1994, l'étude BENESTENT I [6] avait démontré le bénéfice du « stenting » systématique en termes de resténose par rapport à l'angioplastie simple par ballonnet.

La combinaison d'une meilleure efficacité sur la resténose par rapport au ballon seul et la quasi-disparition des thromboses aiguës ont généralisé l'utilisation des endoprothèses coronaires qui sont actuellement déployées dans 75 % des procédures en Europe [7] et dans plus de 90 % en France.

La facilité d'implantation des stents et les bons résultats par rapport à l'angioplastie par ballon seul, ont rendu les autres techniques d'angioplastie confidentielles en raison de leur plus grande complexité. Toutefois, malgré les progrès techniques réalisés sur les stents, les taux de resténoses intra-stent après procédure restaient de l'ordre de 15 à 20 %.

Depuis 15 ans, de multiples thérapeutiques ont été essayées pour limiter ce phénomène : traitement per os (anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), corticoïdes, statines, inhibiteurs de l'enzyme de conversion [8], antimitotique...), in situ (brachythérapie) sans qu'aucun n'ait pu faire preuve d'une réelle efficacité ou innocuité.

Ce n'est qu'en 2002 qu'a été publié le premier essai thérapeutique pivot contrôlé, randomisé comparant un stent nu métallique traditionnel (Bare Metal Stent ou BMS) à une nouvelle génération de stents dits pharmaco-actifs ou coatés (Drug Eluting Stent ou DES), avec des résultats extrêmement encourageants vis-à-vis de la resténose et du pronostic à 6 mois [9]. Depuis cette date, de nombreux essais ont été publiés ou sont en cours, avec de nouvelles molécules sur différentes plateformes de stents. Ces stents pharmaco-actifs sont recouverts d'une substance antiproliférative incluse ou non dans un polymère.

Deux grandes classes de substances sont utilisées :

- Les immunosuppresseurs : sirolimus, évérolimus, tacrolimus, dexaméthasone.
- Les cytostatiques : paclitaxel, actinomycine, ABT 578.

La multiplicité des essais de stents pharmaco-actifs réalisés ces dernières années a montré que le taux de resténose est passé d'environ 15 à 20 % avec les stents traditionnels, à un taux de 3 à 8 % avec les stents actifs [5, 8, 10-12].

2. STENTS NUS MÉTALLIQUES VERSUS STENTS PHARMACO-ACTIFS

2.1. INDICATIONS

Compte tenu d'un surcoût financier très important du stent pharmaco-actif sans bénéfice direct sur la mortalité, les indications d'implantation de ces endoprothèses sont encadrées par des décrets ministériels sur avis de la commission d'évaluation des produits et prestations de la Haute Autorité de santé, avec divers arrêtés stipulant les indications de remboursement de ces stents [13].

Les stents pharmaco-actifs disponibles actuellement sont : CORDIS SAS (CYPHER™ SELECT), Boston Scientific International SA (TAXUS™ EXPRESS™, TAXUS™ LIBERTE™, PROMUS™), MEDTRONIC France SAS (Endeavor®/Resolute Integrity), SORIN GROUP France SAS (Janus®: Stent à élution de tracrrolimus), Abbott (XIENCE V™), AMG Vascular Product GmbH (Pico Elite), Terumo Europe N.V (Nobori), OrbusNeich Medical, Inc (Genous Bio-engineered R stent), Biosensors Europe SA (BioMatrix Flex™).

Les stents pharmaco-actifs avec lesquels les cardiologues ont le plus de recul sont les stents Cypher™ et Taxus™ Express™. Initialement testés par rapport à un stent nu de référence, ces stents montraient des performances globalement superposables. Ils ont été récemment comparés directement dans des essais d'envergure différente [14-16].

Les 3 stents pharmaco-actifs les plus utilisés à l'heure actuelle sont les stent CYPHER™ (sirolimus), TAXUS™ (paclitaxel) et ENDEAVOR™ (zotarolimus).

2.2. BALANCE BÉNÉFICES/RISQUES ET EFFETS INDÉSIRABLES DES STENTS : LE RISQUE DE THROMBOSE

La balance bénéfices/risques paraît favorable pour les stents pharmaco-actifs compte tenu du fait qu'ils diminuent le nombre de revascularisations itératives avec une tolérance satisfaisante. L'effet sur la mortalité fait actuellement l'objet de nombreux débats [17]. Toutefois, la nature même des stents pharmaco-actifs a rapidement fait craindre des complications à type de thrombose subaiguë ou aiguë tardive.

En ce qui concerne les stents métalliques nus, des études angioscopiques ont montré qu'au bout de 1 mois, le stent était totalement endothélialisé avec dès ce moment un faible pouvoir prothrombogène. C'est la raison pour laquelle l'association clopidogrel (Plavix®) + aspirine n'était initialement préconisée que pour une période de 1 mois. Après 6 mois apparaît une prolifération intimale contribuant à la resténose, puis après 3 ans il apparaît un remodelage « négatif » qui rend possible la fracture de la couche endothéliale et qui pourrait expliquer les thromboses tardives à distance [18].

En ce qui concerne les stents pharmaco-actifs, la libération in situ d'agents cytostatiques limite les proliférations néo-intimale et musculaire lisse freinant, voire inhibant ainsi la réendothélialisation du stent et réduisant donc le risque de resténose. En effet, des études nécropsiques montrent que plus d'un an après la procédure, des plaques entières de stents actifs ne sont pas réendothélialisées, exposant ainsi à un risque de thrombose aiguë à l'arrêt des agents antiplaquetaires [19, 20]. Ceci a été confirmé par des études en angioscopie qui ont comparé la réendothélialisation des stents nus et des stents actifs [21]. Cependant, de toutes les études publiées ressort la gravité clinique des thromboses de stent,

qui engendrent une mortalité bien supérieure à la mortalité constatée dans l'infarctus du myocarde.

Dans tous les essais randomisés comparant stent actif contre stent nu, il n'apparaît pas de façon significative dans les suivis à 9 mois et à 2 ans, de majoration du risque de thrombose aiguë tardive lorsque les antiplaquettaires sont poursuivis de façon adéquate [5, 22]. Ceci a été montré par une méta-analyse incluant huit essais comparant les thromboses de stent nu aux thromboses de stent au paclitaxel [23]. Une autre méta-analyse incluant 10 essais randomisés a montré que sous traitement antiplaquettaire correctement conduit, les stents nus présentaient des taux de thrombose identiques aux stents pharmaco-actifs, que ce soient les stents au paclitaxel ou au sirolimus (dans cette étude les taux de thrombose étaient respectivement de 0,54 %, 0,57 % et 0,58 %) [24].

La longueur du stent mis en place semble être un facteur de thrombose important. La mise en place d'un stent sur une bifurcation semble être un facteur de thrombose précoce de stent [25]. Toutefois, des études sur registre ou des études de cohorte laissent suspecter, dans « la vraie vie » en dehors des essais prospectifs surveillés, un taux de thrombose tardive plus important (1,3 % de thromboses aiguës tardives à 9 mois associé à 45 % de mortalité avec comme facteur prédictif indépendant : l'arrêt prématuré des antiplaquettaires qui représente le facteur prédictif majeur, les autres facteurs prédictifs étant des lésions de bifurcation, une insuffisance rénale et une fraction d'éjection ventriculaire basse) [26, 27].

3. STENTS ET TRAITEMENT ANTIPLAQUETTAIRE

Il n'y a pas, à ce jour, de consensus formel sur la durée de l'association des antiplaquettaires chez les patients chez lesquels un stent actif a été implanté. Dans les recommandations internationales, il est préconisé une administration de 6 à 12 mois de l'association clopidogrel et aspirine après l'implantation d'un stent pharmaco-actifs [28].

Chez les patients qui doivent bénéficier de la mise en place d'un stent et chez lesquels une chirurgie non cardiaque semi-urgente est prévue (exemple : chirurgie carcinologique), il n'est pas souhaitable d'implanter un stent pharmaco-actif. Chez ces patients, les stents métalliques nus représentent le choix le plus sûr, bien qu'un traitement médical seul doive être envisagé et discuté systématiquement, les thromboses de stent survenant aussi avec les stents métalliques nus. Ce choix réfléchi nécessite que les cardiologues interventionnels connaissent et prennent en compte les orientations chirurgicales de ces patients. Lorsque la chirurgie doit être réalisée précocement, avant six semaines, une angioplastie coronaire par ballonnet apparaît comme une alternative dans ce contexte et doit être discutée [29]. Malheureusement, dans ce cadre, on ne peut jamais affirmer qu'il ne sera pas nécessaire de déployer un stent après angioplastie au ballon seul. Dans tous les cas, un simple traitement médical protecteur des syndromes coronariens péri-opératoires à base de bêtabloquants et de statines doit être envisagé. En dehors des cas très particuliers de lésion coronaire à haut risque, telle qu'une sténose du tronc commun gauche, il n'est pas licite de réaliser une revascularisation coronaire préopératoire dans le but de diminuer le risque cardiaque péri-opératoire, mais un traitement médical optimisé et une surveillance péri-opératoire adaptés doivent être proposés [30].

L'arrêt de l'aspirine chez les patients coronariens semble représenter un sur-risque thrombotique. Sur 1236 patients hospitalisés pour syndrome coronarien aigu, Ferrari et al. rapportent 51 cas pour lesquels l'aspirine avait été arrêtée dans le mois précédent, soit 4,1 % des événements coronariens de cette série [31]. Les patients qui avaient arrêté l'aspirine présentaient alors des syndromes coronariens aigus plus sévères. Ceci avait été retrouvé par Collet et al., qui ont trouvé 5 % de patients qui avaient arrêté leur traitement antiplaquettaire parmi les patients hospitalisés pour syndromes coronariens aigus [32]. Parmi les patients de la série rapportée par Ferrari et al., il y a 10 cas (soit 19 % des patients qui avaient arrêté l'aspirine) de thrombose de stent (stents métalliques nus implantés $15 \pm 6,5$ mois auparavant). L'aspirine avait été arrêtée sans relais en prévision d'une intervention chirurgicale généralement mineure, incluant des interventions dentaires dans 28 cas sur les 51 rapportés. Dans ce cas, un état d'hypercoagulabilité (cancer, chirurgie vasculaire) semble être une situation favorisant la thrombose de stent après arrêt des antiagrégants plaquettaires [32, 33]. Une notion importante qui doit être soulignée est que les événements coronariens surviennent environ $10 \pm 1,9$ jours après l'arrêt de l'aspirine, ce qui suggère qu'un arrêt bref de 5 jours de l'aspirine pourrait ne pas entraîner de risque trop important. Un délai similaire ($11 \pm 0,8$ jours) avait été aussi retrouvé par Collet et al. [32]. L'arrêt de l'aspirine pourrait engendrer un rebond biologique d'agrégation plaquettaire [34-36]. De plus, il a été montré que 6 à 10 jours après l'arrêt de l'aspirine, il existe un risque accru d'accident vasculaire cérébral [37] et d'ischémie aiguë des membres inférieurs chez des patients porteurs d'une artériopathie des membres inférieurs [38]. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire apparaît rapidement après administration d'aspirine et dure toute la durée de vie du pool plaquettaire. Après 3 jours d'arrêt de l'aspirine, 50 % des patients récupèrent une activité complète d'agrégation plaquettaire, et après 4 jours d'arrêt, 80 % des patients ont récupéré une activité complète d'agrégation plaquettaire [39].

Ces travaux suggèrent que l'arrêt de l'aspirine peut entraîner un rebond d'agrégabilité, mais qu'une interruption courte de l'aspirine est envisageable.

4. PROBLÈMES DES STENTS ET DE LA GESTION DES AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES LORS DE LA PÉRIODE PÉRI-OPÉRATOIRE

La gestion des antiplaquettaires chez les patients porteurs de stent en vue d'une intervention chirurgicale est délicate. Kaluza et al. rapportent une série impressionnante de patients opérés de chirurgie non cardiaque dans les 2 semaines après la mise en place d'un stent nu métallique : sur 40 patients, 7 ont présenté un infarctus du myocarde, 11 ont eu un saignement majeur et 8 sont décédés [40]. Une thrombose de stent a été retrouvée chez la plupart des patients décédés. Wilson et al. ont recensé huit infarctus du myocarde ou thrombose de stent nu métallique (4 % des patients) parmi 207 patients chez lesquels un stent a été mis en place dans les 2 mois qui ont précédé. Le stent coronarien avait été mis en place chez ces huit patients dans les 6 semaines précédant la chirurgie, alors qu'aucune complication n'avait été enregistrée chez les patients chez lesquels le délai entre la chirurgie non cardiaque et la mise en place du stent était situé entre 7 et 9 semaines [41]. Cependant, dans cette étude, les agents antiplaquettaires n'avaient été arrêtés que dans 6,3 % des cas. Ces études ont montré qu'un délai suffisant (temps de la réendothélialisation du stent) était nécessaire après la mise en place d'un stent, que celui-ci soit

actif ou non. Le délai admis entre la mise en place d'un stent et la chirurgie non cardiaque est ainsi de 6 semaines pour les stents nus [42-44].

Lorsque des patients porteurs d'un stent pharmaco-actif ont été adressés pour une chirurgie non cardiaque, et que les recommandations d'arrêt des antiplaquettaires ont été suivies, des incidents graves tels que des thromboses de stent compliquées d'infarctus du myocarde ont tout de même été décrits. Un premier cas clinique de nécrose myocardique aiguë par thrombose d'un stent pharmaco-actif a été rapporté par Fléron et al. [45] : un patient chez lequel le traitement antiplaquettaire a été arrêté plus de 3 mois après la mise en place du stent pharmaco-actif dans le cadre d'une intervention de chirurgie mammaire, a présenté une thrombose de stent. Ce cas a attiré l'attention des anesthésistes-réanimateurs sur le danger potentiel représenté par l'arrêt du traitement antiplaquettaire chez les patients porteurs d'un stent pharmaco-actif adressés pour une intervention de chirurgie non cardiaque. Par la suite, l'équipe du Thoraxcenter de Rotterdam [18] a rapporté 4 cas d'infarctus du myocarde par thrombose d'endoprothèses à élution de paclitaxel ou de rapamycine dans un contexte de chirurgie non cardiaque et d'arrêt des antiplaquettaires environ 1 an après la mise en place du stent. Ces patients ont tous pu bénéficier d'une angioplastie de revascularisation. Les endoprothèses pharmacoactives semblent ne se réendothélialiser que très tardivement, exposant à un risque de thrombose aiguë à l'arrêt des agents antiplaquettaires. D'autres observations isolées de la littérature rapportent aussi des thromboses de stent lors de la période péri-opératoire [46-48].

Récemment, des séries de patients opérés porteurs de stents sont apparues dans la littérature avec des résultats divergents ; certaines sont rassurantes, ne rapportant pas de complications péri-opératoires chez des patients opérés porteurs de stent [49-52]. Cependant, d'autres séries ont des résultats plus alarmants. Brichon et al. rapportent un taux de thromboses de stent de 9 % (3/32) après chirurgie pulmonaire. Ce qui est alarmant dans cette observation est que ces thromboses sont survenues, pour deux d'entre elles, sur des stents nus chez des patients opérés plus de 4 semaines après la pose, c'est-à-dire en suivant les recommandations actuelles [53]. Dans une série rétrospective de 103 cas de patients porteurs d'endoprothèse coronaire nue ou pharmaco-active, Vicenzi et al. rapportent 45 % de complications. Ces complications cardiaques sont d'autant plus fréquentes que le délai entre la pose du stent et la chirurgie est court (< 35 jours) [54]. Les complications hémorragiques liées au maintien des antiplaquettaires étaient minimales dans cette série. Reddy et al. ont rapporté (sans préciser le type d'endoprothèse impliqué), une série de 56 patients opérés de chirurgie non cardiaque, avec 5 complications à type de thrombose de stent et 3 complications hémorragiques (les trois patients ont été opérés sous clopidogrel) [55]. Les complications étaient d'autant plus fréquentes que le délai entre l'implantation du stent et la chirurgie était court. Enfin, Schouten et al. ont rapporté que sur 192 patients porteurs de stent opérés, 5 ont présenté une thrombose de stent, 4/5 avaient été opérés précocement, et tous avaient arrêté les antiplaquettaires avant la chirurgie [56].

Le risque hémorragique chez un patient opéré sous antiagrégant plaquettaire reste mal défini et doit être évalué pour chaque type de chirurgie. Il est évident que certains types de chirurgie, telle la neurochirurgie, doivent être réalisés après l'arrêt des agents antiplaquettaires en raison du risque vital lié au saignement. Cependant, la tendance actuelle, si la chirurgie le permet, est d'opérer de plus en

plus les patients sous aspirine, d'autant plus qu'il existe un risque thrombogène identifié à l'arrêt de l'aspirine. Le risque hémorragique lié à la chirurgie sous clopidogrel reste mal documenté en dehors de la chirurgie cardiaque. Des travaux non randomisés en chirurgie cardiaque ont retrouvé un risque hémorragique accru lorsque les patients étaient opérés sous clopidogrel [57-63]. Dans tous les cas, le maintien du clopidogrel en chirurgie non cardiaque doit être argumenté et doit faire l'objet d'une réflexion avec l'équipe chirurgicale mettant en balance le risque hémorragique et le risque thrombotique. Une information au patient doit alors être réalisée. Les études réalisées avec l'aspirine ont montré que l'aspirine, même s'il n'entraîne pas d'événement hémorragique grave, augmente la diathèse hémorragique [64, 65]. Dans une méta-analyse de 2005 incluant 49590 patients Burger et al. ont montré que, sauf pour la chirurgie intracrânienne et les prostatectomies, les faibles doses d'aspirine n'augmentaient ni la mortalité par hémorragie ni la sévérité du saignement [66].

Nous avons mis en place un registre national (registre mis en place sous l'égide du CFAR dans le cadre la mise en place de programmes d'EPP) précisant les habitudes des anesthésistes réanimateurs français quant à la gestion péri-opératoire des patients porteurs de stents et les complications thrombotiques et hémorragiques liées à ces traitements [67]. L'étude RECO (cohorte de 1134 patients porteurs de stents coronaires pris en charge pour chirurgie non cardiaque) a montré que l'arrêt préopératoire des AAP (agents antiplaquettaires) de plus de 5 jours et la chirurgie urgente ou à risque, représentent un facteur de risque indépendant d'événements cardiovasculaires postopératoires, et que ce risque est présent aussi bien pour les stents nus que pour les stents pharmacocactifs. A contrario, le risque hémorragique associé à la gestion des médicaments anti-thrombotiques est lié principalement à la chirurgie, au type de médicament antiplaquettaire, à un délai entre la chirurgie et l'implantation du stent < 3 mois et aux co-morbidités (insuffisance rénale). Les complications thrombotiques et hémorragiques étaient présentes chez 10,9 % et 9,5 % des patients dans un délai de 3,3 et 5,3 jours.

5. LES NOUVEAUX ANTIPLAQUETTAIRES

Les événements résiduels après syndrome coronaire aigu (SCA) ou angioplastie ont poussé l'industrie pharmaceutique à développer de nouvelles molécules plus efficaces, avec la question inhérente au développement des nouveaux antithrombotiques dont la balance bénéfique/risque doit nécessairement rester acceptable. Le développement des antiplaquettaires s'est orienté vers deux voies : les antagonistes des récepteurs P2Y₁₂ (comme pour le clopidogrel) et les antagonistes des récepteurs plaquettaires à la thrombine (PAR-1).

Le Prasugrel (thiénopyridine) est commercialisé depuis janvier 2010, dans l'indication : « ...prévention des événements athérothrombotiques chez les patients avec un syndrome coronaire aigu (...) traités par une intervention coronaire percutanée primaire ou retardée ». Un traitement d'une durée allant jusqu'à 12 mois est recommandé. Ce traitement est déconseillé chez les patients de plus de 75 ans et contre-indiqué chez les patients aux antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. L'arrêt préopératoire de ce médicament, avant une chirurgie non cardiaque, s'il est justifié, doit être non pas de 5 jours comme avec le clopidogrel, mais de 7 jours.

Le Ticagrelor est une nouvelle classe d'agents antiplaquettaires oraux, les cyclopentyltriazolopyrimidines (CPTP). Ce médicament a l'AMM, mais n'a pas

encore passé la commission de transparence et l'agrément aux collectivités. Il paraît raisonnable d'interrompre 3 jours un traitement par ticagrelor avant une intervention à risque hémorragique. Il est à noter qu'une dyspnée ou des troubles de conduction sont décrits avec le ticagrelor.

6. RECOMMANDATIONS PRATIQUES POUR LA PÉRIODE PÉRI-OPÉATOIRE

6.1. QUELS SONT LES PATIENTS PRÉSENTANT UNE PATHOLOGIE CARDIAQUE QUI BÉNÉFICIENT D'UN TRAITEMENT ANTIAGRÉGANT PLAQUETTAIRE ?

La prescription du clopidogrel en association avec l'aspirine pour une durée souhaitable de 6 à 12 mois s'est quasiment généralisée à l'ensemble de la pathologie coronarienne aiguë ou chronique.

En théorie, les patients qui bénéficient de ce double traitement antiagrégant plaquettaire sont :

- Tout patient bénéficiant d'une angioplastie avec ou sans stent et hors infarctus du myocarde aigu (étude CREDO) [68].
- Tout syndrome coronarien aigu sans sus décalage du segment ST bénéficiant d'une angioplastie (études CURE et PCI CURE) [69, 70] ou pris en charge de façon médicale exclusive [69].
- Toute implantation de stent actif : recommandation de niveau IC (ESC guidelines for PCI) [28].

6.2. CE QU'IL NE FAUT PAS FAIRE DANS LA GESTION DES ANTIPLAQUETTAIRES EN PÉRI-OPÉATOIRE CHEZ LES PATIENTS PORTEURS D'UN STENT CORONAIRE

Un relais par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ne prévient pas la thrombose de stent, surtout lorsque l'HBPM est prescrite à dose isocoagulante.

Il en est de même des AINS, tel que le flurbiprofène qui avait été recommandé en relais des antiagrégants plaquettaires en dehors du contexte des patients porteurs de stents coronaires. Aucune étude n'a pu montrer un effet protecteur péri-opératoire des anti-inflammatoires chez les patients porteurs d'une endoprothèse coronaire. Au début des années 1990, une étude clinique randomisée dans l'infarctus du myocarde avait émis l'hypothèse d'une efficacité identique du flurbiprofène par rapport à l'aspirine en prévention des récurrences d'accidents cardio-vasculaires [71]. Depuis, il n'y a jamais eu d'essais d'envergure pour étayer ces résultats, notamment dans la phase péri-opératoire. Bien que ceci ne remette pas en question l'utilisation du flurbiprofène dans le cadre de la prévention secondaire lors de l'arrêt des antiplaquettaires [72], le flurbiprofène ne doit pas être considéré comme une alternative péri-opératoire chez les patients porteurs de stents.

6.3. CONDITIONS D'ARRÊT DES ANTIPLAQUETTAIRES EN PRÉVISION D'UN GESTE CHIRURGICAL

Des recommandations ont été émises par un groupe d'experts qui s'est réuni le 7 décembre 2005 (tableau I). Ces recommandations ont été publiées par la suite [73-75], elles ont été reprises et réactualisées à l'occasion des recommandations sur la prise en charge du patient à risque coronarien publiées en 2011 de façon conjointe entre la SFAR et la SFC [76]. Elles permettent d'envisager une

conduite à tenir en fonction du risque hémorragique lié à la chirurgie (inacceptable en cas de neurochirurgie ou de chirurgie de la chambre postérieure de l’œil), ce risque devant être discuté avec le chirurgien ; et du risque thrombotique du stent, ce risque devant être évalué par le cardiologue.

Des recommandations américaines récentes sont moins précises mais vont tout à fait dans le même sens [77].

Tableau I

Conduite à tenir chez un patient porteur d’un stent pharmaco-actif [73, 74, 76]

Risque hémorragique : chirurgie sous agents antiplaquettaires 2			
	ELEVE	INTERMEDIAIRE	FAIBLE
	Déterminé par une liste ou ne pouvant pas être réalisé sous agents antiplaquettaires	Déterminé par une liste ou réalisable sous un agent antiplaquettaires	Déterminé par une liste ou réalisable sous bithérapie
Risque thrombotique 3	ELEVE 1 • Stent nu (< 4-6 semaines • Stent actif (< 1 an) • Syndrome coronaire aigu (< 1 an) • Patient traité par bithérapie	a) Retarder le geste b) Réaliser le geste sous au moins un agent antiplaquettaire (considérer que le sur-risque hémorragique est acceptable) c) Arrêt du clopidogrel < 5 jours en préopératoire et arrêt de l'aspirine < 3 jours sans substitution 4. Dans tous les cas, reprise postopératoire dès que l'hémostase est jugée satisfaisante	• Retarder le geste • Réaliser le geste sous bithérapie
	INTERMEDIAIRE • Prévention secondaire sous monothérapie	a) Réaliser le geste sous 1 AAP b) Remplacer le clopidogrel par de l'aspirine en l'absence de CI c) Arrêt de l'aspirine < 3 jours 4 Dans tous les cas, reprise postopératoire dès que l'hémostase est jugée satisfaisante	• Réaliser le geste sous clopidogrel ou aspirine
1. Le risque thrombotique est particulièrement élevé dans les 4 à 6 semaines suivant la survenue d'un syndrome coronaire aigu, même en cas de traitement par double antiagrégation bien conduit 2. Le risque hémorragique est élevé, intermédiaire ou faible : ce risque est défini a priori lorsque les sociétés savantes ont déterminé une liste de geste réalisable sous agents antiplaquettaires. En l'absence d'une telle liste, le risque hémorragique doit être jugé acceptable ou inacceptable face au risque lié à l'arrêt des agents antiplaquettaires. 3. Le risque thrombotique est défini comme le risque qu'un événement thrombotique survienne à l'arrêt des agents antiplaquettaires 4. Les recommandations a), b) et c) ne sont pas optionnelles, elles sont hiérarchiques : c) est une recommandation dégradée par rapport à b) et b) est une recommandation dégradée par rapport à a)			

6.3.1. PRINCIPES GÉNÉRAUX

Chez tout coronarien et particulièrement chez les porteurs de stents (quelle que soit leur nature), l'aspirine doit être, dans la mesure du possible, poursuivie en péri-opératoire pour un acte chirurgical où l'hémostase peut être contrôlée.

Le risque hémorragique en chirurgie générale est considéré comme important lorsque les patients sont traités par clopidogrel en phase préopératoire (niveau de preuve III [72]), mais des études sont nécessaires pour le faire préciser en fonction du type de chirurgie. Le clopidogrel a une action irréversible sur la fonction plaquettaire et peut agir jusqu'à 10 jours après son arrêt.

Une durée de 5 jours d'arrêt du clopidogrel est préconisée [69].

Chez les patients sous double traitement antiplaquettaire, le maintien de l'aspirine et l'arrêt du clopidogrel sont conseillés si cela est compatible.

Si dans le cadre de l'urgence une intervention est réalisée sous clopidogrel, qu'un risque hémorragique important est identifié et que l'on est confronté à une hémorragie postopératoire non tolérable, il est possible de réaliser une transfusion plaquettaire à la posologie de $0,5 \times 10^{11}$ plaquettes sanguines/7 kg de poids. A titre indicatif, un concentré de plaquettes d'aphérèse (CPA) = 2 à 8×10^{11} plaquettes. En cas de risque hémorragique prévisible chez un patient opéré sous antiplaquettaire, il convient d'avoir des plaquettes sanguines à disposition. La transfusion prophylactique préopératoire de plaquettes sanguines est inutile, alors qu'elle semble efficace en curatif.

- Après arrêt de l'aspirine, il pourrait être bénéfique de la reprendre à dose importante (dose de charge) telle que 250 mg pour la première prise [78] afin de permettre d'obtenir un effet antiplaquettaire rapide.
- Le risque thrombotique est d'autant plus important que l'on se situe dans un délai proche de la mise en place du stent. L'implantation d'un stent coronaire métallique nu doit faire repousser toute intervention chirurgicale non urgente de 6 semaines. Le risque de thrombose existe toujours malgré ce délai. Dans tous les cas, l'arrêt de l'aspirine doit être mûrement réfléchi, il est préférable, si c'est possible, de conserver l'aspirine.
- L'implantation d'un stent coronaire pharmaco-actif doit faire repousser dans la mesure du possible toute intervention chirurgicale non urgente d'au moins 12 mois. Après 12 mois, il n'y a pas de recul pour dire que le risque de thrombose a disparu. Si l'intervention doit avoir lieu dans les 12 mois, il faut discuter sa réalisation sous traitement antiplaquettaire, ce qui doit être préférable dans tous les cas si la chirurgie le permet.
- Le traitement par clopidogrel chez un patient porteur de stent pharmaco-actif ne devrait pas être interrompu en préopératoire sans avis cardiologique, notamment lors de la première année suivant l'implantation [79]. S'il doit être interrompu, il faut éviter de l'interrompre plus de 5 jours au total, et la reprise peut être proposée en fonction du risque thrombotique avec une dose de charge de 300 mg afin d'obtenir un effet rapide.
- En ce qui concerne les stents pharmaco-actifs, le risque de thrombose de stent semble maximal lors des 3 à 6 premiers mois, et persister pendant la première année ; après, il est mal connu, mais semble faible, mais toujours présent, si la bithérapie antiagrégante est poursuivie (en ce cas le risque de saignement est majoré), significatif si seule l'aspirine est poursuivie, et plus important si les deux traitements sont arrêtés. Le clopidogrel doit être maintenu pendant au moins 3 à 6 mois si le stent est recouvert de sirolimus et pendant au moins 6 mois s'il est recouvert de paclitaxel [26, 33]. Ces durées sont indicatives, et

la durée optimale de bithérapie reste mal connue et pourrait être allongée dans l'avenir. Un arrêt prématuré lors de cette période entraîne un risque majeur de thrombose de stent [26]. Des thromboses de stents actifs 6 mois à 1 an après leur mise en place ont été décrites chez des patients prenant uniquement de l'aspirine [33].

- Lors de la consultation d'anesthésie, la recherche d'une endoprothèse coronaire doit être systématiquement réalisée, notamment chez les patients sous antiplaquettaires. Le type de stent doit alors être précisé dans tous les cas.
- Les cas difficiles doivent être discutés en réunions multidisciplinaires, incluant anesthésiste, cardiologue, chirurgien, éventuellement spécialiste de l'hémostase et le médecin qui suit le patient. Une information du patient doit être réalisée, en lui expliquant les deux risques, thrombotiques et hémorragiques, et ceci doit être consigné dans le dossier médical du patient.

6.3.2. EN PRATIQUE

Pour les patients porteurs d'un stent nu, il faut si possible attendre 6 semaines après la mise en place du stent. Le clopidogrel est maintenu pendant 4 semaines puis il peut être arrêté. Dans tous les cas, il est préférable, si la chirurgie le permet, d'opérer ces patients sous aspirine. Si l'acte chirurgical ne le permet pas ou si le chirurgien ne le souhaite pas, on arrête l'aspirine pendant 3 à 5 jours en fonction du risque hémorragique ; il sera repris en postopératoire dès que le risque hémorragique aura disparu.

Pour les patients porteurs d'un stent pharmaco-actif (Tableau I), le risque de thrombose de stent est plus important à l'arrêt des antiplaquettaires dans le contexte inflammatoire postopératoire, et du fait que ces stents ne se réendothélialisent pas. En dehors d'une situation urgente, il faut dans tous les cas attendre un délai d'au moins 6 mois à 1 an. En ce cas, il est alors recommandé d'arrêter le clopidogrel 5 à 10 jours avant la chirurgie et d'opérer si possible les patients sous aspirine. Une reprise précoce du clopidogrel avec une dose de charge de 300 mg doit être envisagée afin d'obtenir un degré d'antiagrégabilité rapide correct. Si le délai de 1 an entre la mise en place du stent actif et la chirurgie ne peut pas être respecté (cas d'une chirurgie carcinologique par exemple), la décision concernant la gestion des antiagrégants plaquettaires doit impérativement être tripartite, impliquant le cardiologue, le chirurgien et l'anesthésiste. Le risque de thrombose de stent et d'hémorragie postopératoire doit faire l'objet d'une discussion collégiale, avec avis écrit du cardiologue, explication dans le dossier du patient et information du patient. On se situe dans cette fenêtre dans un risque de thrombose de stent important, et la chirurgie sous aspirine est alors fortement recommandée.

Des recommandations spécifiques par discipline ont été émises concernant la prise en charge de ces patients, que ce soit pour l'urologie [80], pour la chirurgie maxillo-faciale, notamment dentaire [81] ou pour l'endoscopie digestive [82].

7. QU'APPORTENT LES DONNÉES RÉCENTES DE LA LITTÉRATURE PAR RAPPORT AUX RECOMMANDATIONS DE BONNES PRATIQUES ÉMISES DEPUIS QUELQUES ANNÉES ?

Le problème des patients porteurs d'endoprothèse coronaire a été initialement abordé par des cas cliniques ayant alerté le monde médical. Depuis les recommandations françaises de 2005, un certain nombre de données factuelles sont apparues, essentiellement à partir de registres.

7.1. QUEL EST LE RISQUE D'ÊTRE OPÉRÉ CHEZ UN PATIENT PORTEUR DE STENT ?

Le nombre de nouveaux patients porteurs de stents coronaires est estimé à environ 80000 par an. La proportion de ces patients traités par antiplaquettaires et devant subir une chirurgie ou un geste invasif est estimée à 33 % dans les 2 années suivant la mise en place du stent [56]. Une étude néozélandaise rétrospective sur 5 ans portant sur 11151 patients porteurs d'endoprothèse coronaire a montré que 26 % des patients ont eu une chirurgie dans les 5 ans qui ont suivi la mise en place du stent [83]. Les principales chirurgies représentées étaient orthopédiques (23 %), abdominales (12 %), urologiques (12 %), vasculaires (10 %). L'incidence de la chirurgie non cardiaque est plus importante dans les premières semaines, mois, années qui suivent la pose du stent (2,1 % à 6 mois, 3,1 % à 3 mois, 5,1 % à 6 mois, 8,8 % à 1 an, 14 % à 2 ans, 26 % à 5 ans). Les facteurs prédictifs de chirurgie non cardiaque après la mise en place du stent étaient un âge avancé (x 1,3 du risque par tranche de 10 ans), le sexe féminin (x 1,2), et des antécédents de chirurgie non cardiaque (x 2). Une autre étude rétrospective australienne portant sur 1000 patients porteurs d'une endoprothèse coronaire a montré que 3 % des patients étaient opérés dans les 30 jours, 27 % dans les 6 mois, et 56 % dans l'année [84]. Le registre écossais qui a inclus 17797 patients porteurs d'un stent coronaire entre 2003 et 2007 a retrouvé 11 % de patients opérés sur la période observée (orthopédie : 33 %, digestif : 16 %, vasculaire : 10 %) [85]. L'étude EVENT portant sur 4637 patients américains chez qui un stent pharmaco-actif a été implanté a retrouvé que 4,4 % des patients étaient opérés dans la première année (donc en dehors des recommandations) avec comme facteur de risque l'âge et le sexe féminin. Les chirurgies les plus fréquentes étaient orthopédiques (36 %), digestives (31 %) et vasculaires (20 %) [86]. Enfin, un registre américain a montré, que sur 827 patients consécutifs chez qui un stent pharmaco-actif a été implanté entre 2005 et 2008, l'incidence de la chirurgie non cardiaque était de 7 % à 1 an, 18 % à 2 ans, 22 % à 3 ans.

L'étude des vétérans a étudié de façon rétrospective une cohorte de 102678 patients ayant bénéficié de la mise en place d'une endoprothèse coronaire entre 1999 et 2010 [87], 24,7 % des patients ont eu au moins une intervention de chirurgie non cardiaque dans les 2 ans qui ont suivi (figure 1)

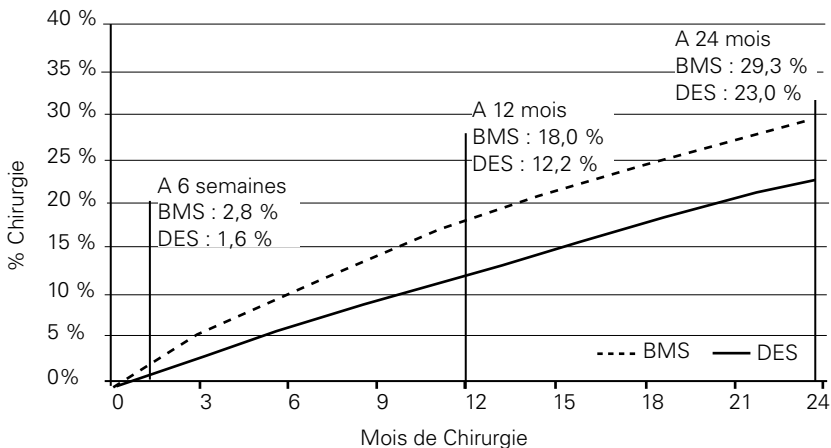


Figure 1 : Incidence cumulée de la première chirurgie non cardiaque chez des patients porteurs de stents (métalliques nus (= Bare Metal Stent) en pointillé) et pharmaco-actifs (en trait plein) [87].

La fréquence d'une intervention chirurgicale après la mise en place d'un stent coronarien est donc fréquente (5 à 10 % à un an). Les chirurgies les plus fréquentes sont des chirurgies majeures : orthopédiques, abdominales, vasculaires, urologies. L'âge est clairement un facteur de risque d'être opéré.

7.2. QUEL EST LE RISQUE DETHROMBOSE DE STENT LORS DE LA PÉRIODE PÉRI-OPÉRATOIRE ?

Les recommandations récentes préconisent d'attendre un délai de 6 semaines pour réaliser la chirurgie pour les patients porteurs d'une endoprothèse nue et de 1 an pour les endoprothèses pharmaco-actives. Cependant, bien que le délai entre la mise en place du stent et la chirurgie semble bien une donnée essentielle à prendre en compte dans l'évaluation du risque chirurgical, une intervention réalisée au-delà de la fourchette haute des recommandations ne signifie pas que le risque thrombotique soit nul. En effet, des cas de thromboses de stent tardives avec un délai de 1 année ou plus ont été récemment décrits en période péri-opératoire [88-90] remettant en cause les délais proposés [91].

La fréquence des complications parmi les patients opérés porteurs d'un stent est variable selon les études : 0,5 % de thrombose de stent et 2 % d'infarctus pour Gandhi et al. [92] ; 1,9 % de complication cardiaque postopératoire dans les 7 jours postopératoires pour l'étude EVENT [86], 1,5 % d'IDM péri-opératoires pour le registre de Chia et al. [84] et 14 % de morbi mortalité cardiaque postopératoire pour le registre écossais [85].

L'incidence des thromboses de stents actifs a été retrouvée avec une fréquence de l'ordre de 1,5 % dans la période péri-opératoire au sein d'un registre français [93].

Dans tous les cas, il existe un risque de thrombose de stent inversement proportionnel au délai entre la mise en place du stent et la chirurgie, que ce soit un stent nu ou pharmaco-actif. Dans l'étude de Nutall et al., portant sur des patients porteurs d'endoprothèse nues, la fréquence des événements cardiaques était de 10,5 % lorsque la chirurgie était réalisée dans les 30 premiers jours, de 3,8 % lorsque la chirurgie était réalisée entre le 31 et le 90^{ème} jour et de 2,8 % lorsqu'elle était réalisée après le 90^{ème} jour [94]. Le risque de complication cardiaque baisserait avec un OR de 0,84 par tranche de 30 jours. En ce qui concerne les stents pharmaco-actifs, Rabbitts et al. ont montré que le risque de complications cardiaques postopératoires était de 6,4 % entre 0 et 90 jours, de 5,7 % entre 91 et 180 jours, de 5,9 % entre 181 et 365 jours, pour s'abaisser à 3,3 % entre 366 et 730 jours sans pouvoir montrer un effet statistiquement significatif du temps [95].

Dans le travail rétrospectif de Van Kuijk et al., le risque de complication cardiaque diminue avec le temps pour les stents métalliques nus (50 % pour un délai < 30 jours, 14 % pour un délai compris entre 30 jours et 3 mois et 4 % pour un délai de plus de 3 mois), et pour les stents pharmaco-actifs, mais de façon moins nette avec le temps, avec une première période particulièrement à risque (35 % pour un délai < 30 jours, 13 % pour un délai de 30 jours à 3 mois, 15 % pour un délai de 3 à 6 mois, 6 % pour un délai de 6 à 12 mois et de 9 % pour un délai > 12 mois) [96].

Le registre français RECO a montré que les complications majeures cardiovasculaires survenaient dans 10,9 % des cas, 1,5 % étaient représentées par une thrombose de stent [67]. Un des facteurs important de complication

cardiaque était l'arrêt des antiplaquettaires de plus de 5 jours et un délai entre la pose du stent et la chirurgie < 3 mois. L'incidence des thromboses de stent était de 2,5 % lorsque la chirurgie était réalisée dans les 12 mois, et de 1,5 % après.

Quel que soit le type de stent, la période des 30 premiers jours semble être la plus à risque, quelle que soit la stratégie vis-à-vis des antiplaquettaires [96]. Des résultats similaires ont été retrouvés dans le registre écossais, montrant un risque particulièrement élevé dans les 6 premières semaines, quel que soit le type de stent [85].

De ces études récentes, il ressort deux points importants :

- Les complications cardiaques les plus fréquentes concernent des lésions non revascularisées et non des thromboses de stent. Il en résulte donc que les patients porteurs d'un stent doivent être considérés, même s'ils ont été revascularisés, comme des coronariens à part entière.
- La période la plus à risque est la période qui suit la mise en place du stent, le risque diminue avec le temps mais ne s'annule jamais. Des auteurs ont donc logiquement proposé de revoir les recommandations et de proposer un délai plus long, par exemple de 90 jours au moins avant d'opérer les patients porteurs d'un stent nu [91].

7.3. LE RISQUE DE THROMBOSE DE STENT EST-IL MAJORÉ POUR LES STENTS PHARMACO-ACTIFS PAR RAPPORT AUX STENTS NUS ?

Le risque avait été initialement focalisé sur les stent pharmaco-actifs pour des raisons physiopathologiques. Des dernières études, il en résulte que le risque de thrombose de stent lors de la période péri-opératoire existe aussi bien pour les stent pharmaco-actifs que pour les stents nus. Le registre écossais n'a pas montré de différence de complication ischémique entre les stents actifs et nus [85]. Le registre français RECO ne montrait pas de différence d'incidence de thrombose de stent lors de la période péri-opératoire en fonction du type de stent [67]. Dans l'étude de Van Kuijk, incluant des patients avec les deux types de stents, le risque de complication cardiaque est majeur dans les premiers temps pour les deux types de stents, mais reste élevé pour les stents actifs après 6 mois [96]. Dans cette étude, la poursuite du double traitement antiplaquettaire ne protégeait pas les patients des complications cardiaques postopératoires.

Brichon et al. rapportent des cas de complications cardiaques après chirurgie thoracique réalisée 3 mois après la mise en place d'un stent nu [53].

7.4. CE QUE NOUS APPORTENT LES ÉTUDES RÉCENTES EN COMPLÉMENT DES RECOMMANDATIONS

- L'incidence d'une chirurgie non cardiaque après la mise en place d'un stent est élevée, environ 5 à 10 % par an, voire plus.
- Le risque de thrombose de stent existe aussi bien pour les stents nus que pharmaco-actifs
- Ce risque est inversement proportionnel au délai entre la mise en place du stent et la chirurgie.
- Ce risque persiste même après les délais préconisés par les recommandations (6 semaines pour les stents métalliques nus, 1 an pour les stents pharmaco-actifs).

CONCLUSION

Les stents coronaires représentent une situation péri-opératoire à risque, notamment lorsque la chirurgie se déroule précocement après la mise en place du stent. Le risque de thrombose aiguë des stents pharmaco-actifs est prolongé (au moins 1 an) par rapport aux stents nus. Le risque est d'autant plus grand que le traitement antiplaquettaire est arrêté. La prise en charge de ces patients doit être multidisciplinaire, impliquant les anesthésistes, les chirurgiens et les cardiologues. Il serait souhaitable que les patients chez lesquels un stent endo-coronaire a été implanté soient porteurs d'une carte sur laquelle serait indiqués la date et le type de stent mis en place, ainsi que le correspondant cardiologue. Dans tous les cas, une information sur la balance des risques thrombotiques et des risques hémorragiques péri-opératoires doit être délivrée au patient et consignée par écrit dans le dossier d'anesthésie.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Hartigan PM, Giacomini JC, Folland ED, Parisi AF. Two- to three-year follow-up of patients with single-vessel coronary artery disease randomized to PTCA or medical therapy (results of a VA cooperative study). Veterans Affairs Cooperative Studies Program ACME Investigators. Angioplasty Compared to Medicine. *Am J Cardiol* 1998;82:1445-50
- [2] Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16
- [3] Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:701-6
- [4] Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000;102:624-9
- [5] Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221-31
- [6] Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:489-95
- [7] Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, Fioretti PM, Simoons ML, Battler A. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002;23:1190-201
- [8] Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, Dudek D, Fort S, Schiele F, Zmudka K, Guagliumi G, Russell ME. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003;108:788-94
- [9] Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-80
- [10] Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, Russell ME. TAXUS I. six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003;107:38-42

- [11] Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, Breithardt G. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003;362:1093-9
- [12] Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-23
- [13] <http://www.has-sante.fr/portail/>.
- [14] Kastrati A, Dibra A, Eberle S, Mehilli J, Suarez de Lezo J, Goy JJ, Ulm K, Schomig A. Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials. *Jama* 2005;294:819-25
- [15] Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Schuhlen H, von Beckerath N, Ulm K, Wessely R, Dirschinger J, Schomig A. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 2005;353:663-70
- [16] Morice MC, Serruys PW, Colombo A. et al. Eight-month outcome of the REALITY study: a prospective, randomized, multicenter head-to-head comparison of the sirolimus eluting stent (Cypher) and the paclitaxel-eluting stent (Taxus). Presented at the 2005 Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, Orlando, Florida. March 6-9;2005.
- [17] Curfman GD, Morrissey S, Jarcho JA, Drazen JM. Drug-eluting coronary stents-promise and uncertainty. *N Engl J Med* 2007;356:1059-60
- [18] Asakura M, Ueda Y, Nanto S, Hirayama A, Adachi T, Kitakaze M, Hori M, Kodama K. Remodeling of in-stent neointima, which became thinner and transparent over 3 years: serial angiographic and angioscopic follow-up. *Circulation* 1998;97:2003-6
- [19] McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, Suddath WO, Weissman NJ, Torguson R, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Waksman R, Serruys PW. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;364:1519-21
- [20] Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, Kutys R, Skorija K, Gold HK, Virmani R. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:193-202
- [21] Kotani J, Awata M, Nanto S, Uematsu M, Oshima F, Minamiguchi H, Mintz GS, Nagata S. Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angioscopic findings. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2108-11
- [22] Holmes DR, Jr., Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Cutlip D, Fitzgerald PJ, Brown C, Fischell T, Wong SC, Midei M, Snead D, Kuntz RE. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation* 2004;109:634-40
- [23] Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Bhatt DL. What is the risk of stent thrombosis associated with the use of paclitaxel-eluting stents for percutaneous coronary intervention? a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:941-6
- [24] Moreno R, Fernandez C, Hernandez R, Alfonso F, Angiolillo DJ, Sabate M, Escaned J, Banuelos C, Fernandez-Ortiz A, Macaya C. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:954-9
- [25] Ong AT, Hoyer A, Aoki J, van Mieghem CA, Rodriguez Granillo GA, Sonnenschein K, Regar E, McFadden EP, Sianos G, van der Giessen WJ, de Jaegere PP, de Feyter P, van Domburg RT, Serruys PW. Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:947-53
- [26] Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoldi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *Jama* 2005;293:2126-30
- [27] Jeremias A, Sylvia

- [29] Brilakis ES, Orford JL, Fasseas P, Wilson SH, Melby S, Lennon RJ, Berger PB. Outcome of patients undergoing balloon angioplasty in the two months prior to noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 2005;96:512-4
- [30] McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, Pierpont G, Santilli S, Rapp J, Hattler B, Shunk K, Jaenicke C, Thottapurathu L, Ellis N, Reda DJ, Henderson WG. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2795-804
- [31] Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:456-9
- [32] Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Golmard JL, Choussat R, Beygui F, Payot L, Vignolles N, Metzger JP, Thomas D: Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110:2361-7
- [33] Ong AT, McFadden EP, Regar E, de Jaegere PP, van Domburg RT, Serruys PW. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2088-92
- [34] Beving H, Zhao C, Albage A, Ivert T. Abnormally high platelet activity after discontinuation of acetylsalicylic acid treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7:80-4
- [35] Vial JH, McLeod LJ, Roberts MS. Rebound elevation in urinary thromboxane B2 and 6-ke-to-PGF1 alpha excretion after aspirin withdrawal. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 1991;21A:157-60
- [36] Fatah K, Beving H, Albage A, Ivert T, Blomback M. Acetylsalicylic acid may protect the patient by increasing fibrin gel porosity. Is withdrawing of treatment harmful to the patient? *Eur Heart J* 1996;17:1362-6
- [37] Sibon I, Orgogozo JM. Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke. *Neurology* 2004;62:1187-9
- [38] Albaladejo P, Geeraerts T, Francis F, Castier Y, Leseche G, Marty J. Aspirin withdrawal and acute lower limb ischemia. *Anesth Analg* 2004;99:440-3
- [39] Jimenez AH, Stubbs ME, Tofler GH, Winther K, Williams GH, Muller JE. Rapidity and duration of platelet suppression by enteric-coated aspirin in healthy young men. *Am J Cardiol* 1992;69:258-62
- [40] Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1288-94
- [41] Wilson SH, Fasseas P, Orford JL, Lennon RJ, Horlocker T, Charnoff NE, Melby S, Berger PB. Clinical outcome of patients undergoing non-cardiac surgery in the two months following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:234-40
- [42] Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Fleischmann KE, Freeman WK, Froehlich JB, Kasper EK, Kersten JR, Riegel B, Robb JF, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:e159-241
- [43] Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Jr., Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:734-9
- [44] Chen TH, Matyal R. The management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing noncardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*;14:256-73
- [45] Fleron MH, Dupuis M, Mottet P, Le Feuvre C, Godet G. [Non cardiac surgery in patient with coronary stenting: think

- [47] Decoene C, Vincentelli A, Fabre O, Crepin F, Pol A. Thrombose tardive d'une endoprothèse coronaire pharmaco-active après arrêt des agents antiplaquettaires. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24:1275-7
- [48] Murphy JT, Fahy BG. Thrombosis of sirolimus-eluting coronary stent in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2005;101:971-3
- [49] Charbucinska KN, Godet G, Itani O, Fleron MH, Bertrand M, Rienzo M, Coriat P. Anticoagulation management for patients with drug-eluting stents undergoing vascular surgery. *Anesth Analg* 2006;103:261-3
- [50] Vichova Z, Albaladejo P, Marret E, Lehot JJ, Monier F, Marcotte G, Samama CM, Piriou V. Stents coronariens et anesthésie: il est temps d'avoir des données nationales. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;26:157-60
- [51] Broad L, Lee T, Conroy M, Bolsin S, Orford N, Black A, Birdsey G. Successful management of patients with a drug-eluting coronary stent presenting for elective, non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2007;98:19-22
- [52] Compton PA, Zankar AA, Adesanya AO, Banerjee S, Brilakis ES. Risk of noncardiac surgery after coronary drug-eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2006;98:1212-3
- [53] Brichon PY, Boitet P, Dujon A, Mouroux J, Peillon C, Riquet M, Velly JF, Ris HB. Perioperative in-stent thrombosis after lung resection performed within 3 months of coronary stenting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:793-6
- [54] Vicenzi MN, Meislitz T, Heitzinger B, Halaj M, Fleisher LA, Metzler H. Coronary artery stenting and non-cardiac surgery—a prospective outcome study. *Br J Anaesth* 2006;96:686-93
- [55] Reddy PR, Vaitkus PT. Risks of noncardiac surgery after coronary stenting. *Am J Cardiol* 2005;95:755-7
- [56] Schouten O, van Domburg RT, Bax JJ, de Jaegere PJ, Dunkelgrun M, Feringa HH, Hoeks SE, Poldermans D. Noncardiac surgery after coronary stenting: early surgery and interruption of antiplatelet therapy are associated with an increase in major adverse cardiac events. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:122-4
- [57] Leong JY, Baker RA, Shah PJ, Cherian VK, Knight JL. Clopidogrel and bleeding after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;80:928-33
- [58] Ascione R, Ghosh A, Rogers CA, Cohen A, Monk C, Angelini GD. In-hospital patients exposed to clopidogrel before coronary artery bypass graft surgery: a word of caution. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1210-6
- [59] Kapetanakis EI, Medlam DA, Boyce SW, Haile E, Hill PC, Dullum MK, Bafi AS, Petro KR, Corso PJ. Clopidogrel administration prior to coronary artery bypass grafting surgery: the cardiologist's panacea or the surgeon's headache? *Eur Heart J* 2005;26:576-83
- [60] Chu MW, Wilson SR, Novick RJ, Stitt LW, Quantz MA. Does clopidogrel increase blood loss following coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg* 2004;78:1536-41
- [61] Englberger L, Faeh B, Berdat PA, Eberli F, Meier B, Carrel T. Impact of clopidogrel in coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:96-101
- [62] Hongo RH, Ley J, Dick SE, Yee RR. The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:231-7
- [63] Gansera B, Schmidtler F, Spiliopoulos K, Angelis I, Neumaier-Prauser P, Kemkes BM. Urgent or emergent coronary revascularization using bilateral internal thoracic artery after previous clopidogrel antiplatelet therapy. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003;51:185-9
- [64] Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000;355:1295-302
- [65] Mantz J, Samama CM, Tubach F, Devereaux PJ, Collet JP, Albaladejo P, Cholley B, Nizard R, Barre J, Piriou V, Poirier N, Mignon A, Schlumberger S, Longrois D, Aubrun F, Farese ME, Ravaud P, Steg PG. Impact of preoperative maintenance or interruption of aspirin on thrombotic and bleeding events after elective non-cardiac surgery: the multicentre, randomized, blinded, placebo-controlled, STRATAGEM trial. *Br J Anaesth*;107:899-910
- [66] Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005;257:399-414

- [67] Albaladejo P, Marret E, Samama CM, Collet JP, Abhay K, Loutrel O, Charbonneau H, Jaber S, Thoret S, Bosson JL, Piriou V. Non-cardiac surgery in patients with coronary stents: the RECO study. *Heart* 2011;97:1566-72
- [68] Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *Jama* 2002;288:2411-20
- [69] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502
- [70] Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33
- [71] Brochier ML. Evaluation of flurbiprofen for prevention of reinfarction and reocclusion after successful thrombolysis or angioplasty in acute myocardial infarction. The Flurbiprofen French Trial. *Eur Heart J* 1993;14:951-7
- [72] Samama CM, Bastien O, Forestier F, Denninger MH, Isetta C, Juliard JM, Lasne D, Leys D, Mismetti P. Antiplatelet agents in the perioperative period: expert recommendations of the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR) 2001—summary statement. *Can J Anaesth* 2002;49:S26-35
- [73] Albaladejo P, Marret E, Piriou V, Samama CM. Perioperative management of antiplatelet agents in patients with coronary stents: recommendations of a French Task Force. *Br J Anaesth* 2006;97:580-2
- [74] Albaladejo P, Marret E, Piriou V, Samama CM. Gestion du traitement antiplaquettaire oral chez les patients porteurs d'endoprothèses coronaires. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006;25:796-8
- [75] Albaladejo P, Marret E, Piriou V, Samama CM. Gestion du traitement antiplaquettaire oral chez les patients porteurs d'endoprothèses coronaires. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006;25:686
- [76] Prise en charge du coronarien opéré en chirurgie non cardiaque. *Ann Fr Anesth Reanim*;30:e5-29
- [77] Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Jr., Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007;115:813-8
- [78] Patrono C. Biosynthesis and pharmacological modulation of thromboxane in humans. *Circulation* 1990;81:112-5
- [79] Lehot JJ, Piriou V, Durand de Gevigney G, Coriat P. Le patient à risque de thrombose de stent coronaire en période périopératoire: une situation de plus en plus fréquente. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24:1247-9
- [80] Gupta AD, Streiff M, Resar J, Schoenberg M. Coronary stent management in elective genitourinary surgery. *BJU Int*
- [81] Société Francophone de Médecine Buccale et de Chirurgie Buccale. Prise en charge des patients sous agents antiplaquettaires en odontostomatologie. Recommandations. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale* 2005;11:55-76. <http://www.societechirbuc.com/Recommandations>
- [82] Napoleon B, Boneu B, Maillard L, Samama CM, Schved F, Gay G, Ponchon T, Sautereau D, Canard JM et le CA de la SFED. La prise en charge des patients sous anticoagulants ou sous agents antiplaquettaires avant une endoscopie digestive. *Acta Endoscopica* 2005;35:521-524
- [83] To AC, Armstrong G, Zeng I, Webster MW. Noncardiac surgery and bleeding after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2:213-21
- [84] Chia KK, Park JJ, Postle J, Cottrill A, Ward MR. Frequency of late drug-eluting stent thrombosis with non-cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2010;106:1-3
- [85] Cruden NL, Harding SA, Flapan AD, Graham C, Wild SH, Slack R, Pell JP, Newby DE. Previous coronary stent implantation and cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:236-42

- [86] Berger PB, Kleiman NS, Pencina MJ, Hsieh WH, Steinhubl SR, Jeremias A, Sonel A, Browne K, Barsness G, Cohen DJ. Frequency of major noncardiac surgery and subsequent adverse events in the year after drug-eluting stent placement results from the EVENT (Evaluation of Drug-Eluting Stents and Ischemic Events) Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:920-7
- [87] Hawn MT, Graham LA, Richman JR, Itani KM, Plomondon ME, Altom LK, Henderson WG, Bryson CL, Maddox TM. The Incidence and Timing of Noncardiac Surgery after Cardiac Stent Implantation. *J Am Coll Surg* 2012
- [88] Heir JS, Gottumukkala V, Singh M, Yusuf SW, Riedel B. Coronary stents and noncardiac surgery: current clinical challenges and conundrums. *Prev Cardiol* 2010;13:8-13
- [89] Parikh SV, Parikh A, Brilakis ES, Banerjee S. Simultaneous dual coronary very late stent thrombosis following noncardiac surgery. *Cardiovasc Revasc Med* 2010;11:172-4
- [90] Willis N, Sachdeva R, Uretsky BF. Bare-metal stent thrombosis after noncardiac surgery greater than 10 years after stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;78:234-6
- [91] Calderaro D, Marques AC, Yu PC, Gualandro DM, Caramelli B. Bare metal stenting and non-cardiac surgery, how long should we wait? *Am J Cardiol* 2010;105:1040-1
- [92] Gandhi NK, Abdel-Karim AR, Banerjee S, Brilakis ES. Frequency and risk of noncardiac surgery after drug-eluting stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77:972-6
- [93] Godet G, Le Manach Y, Lesache F, Perbet S, Coriat P. Drug-eluting stent thrombosis in patients undergoing non-cardiac surgery: is it always a problem? *Br J Anaesth* 2008;100:472-7
- [94] Nuttall GA, Brown MJ, Stombaugh JW, Michon PB, Hathaway MF, Lindeen KC, Hanson AC, Schroeder DR, Oliver WC, Holmes DR, Rihal CS. Time and cardiac risk of surgery after bare-metal stent percutaneous coronary intervention. *Anesthesiology* 2008;109:588-95
- [95] Rabbitts JA, Nuttall GA, Brown MJ, Hanson AC, Oliver WC, Holmes DR, Rihal CS. Cardiac risk of noncardiac surgery after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Anesthesiology* 2008;109:596-604
- [96] van Kuijk JP, Flu WJ, Schouten O, Hoeks SE, Schenkeveld L, de Jaegere PP, Bax JJ, van Domburg RT, Serruys PW, Poldermans D. Timing of noncardiac surgery after coronary artery stenting with bare metal or drug-eluting stents. *Am J Cardiol* 2009;104:1229-34